published: 17 August 2022
doi.org/10.56121/2181-3612-2022-1-11-15
Received: 02 August 2022
Accepted: 16 August 2022
Published: 17 August 2022

Article

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗЫ. ПУТИ КОРРЕКЦИИ

Набиева Д. Ю.[1], Каюмова Д.Т.[2], Мухитдинова Т.К.[1]

1 Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан.
2 Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Аннотация: В настоящее время проблема ранней и преждевременной менопаузы остается актуальной в связи с потерей фертильности, репродуктивной функции и снижения качества жизни молодых женщин. Определение клинико-гормональных предикторов развития ранней/преждевременной менопаузы и разработка лечебно-диагностического алгоритма ведения женщин даёт возможность улучшения их качества жизни.

Ключевые слова: ранняя менопауза, преждевременная менопауза, качество жизни женщин, заместительная гормональная терапия.

Актуальность. Большинство женщин во всем мире испытывают естественную менопаузу в возрасте от 45 до 55 лет [1,2]. Несмотря на то, что популяционные данные ограничены, известно, что преждевременная менопауза возникает примерно у 1–8,6% женщин, а ранняя менопауза - у 4,9–9,4% [3,4,5]. Ранняя менопауза является необратимым событием и имеет пожизненные последствия, включая повышенный риск неврологических нарушений, глаукомы, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, психических расстройств и общей ранней смертности [6,7,8,9]. Гормональная терапия облегчает некоторые побочные эффекты раннего наступления менопаузы [10,11]. Таким образом, прогнозирование и профилактика путем возможного изменения факторов риска будут иметь решающее значение для улучшения здоровья женщин. Этиология ранней менопаузы остается неясной, хотя в развитии преждевременной менопаузы идентифицированы несколько ответственных генов [12,13], но они не могут объяснить большинство случаев ее развития [14,15]. С ранней менопаузой также связаны экологические и поведенческие факторы, такие как ожирение, этническая принадлежность (афроамериканцы или латиноамериканцы), раннее начало курения, более высокий паритет и более низкий социально-экономический статус [16,17]. В нескольких исследованиях раннее наступление менархе связано с более ранней менопаузой [17,18], что не согласуется с результатами других исследователей [19,20]. Точно так же отсутствие рождаемости было связано с более высоким риском ранней менопаузы в европейской когорте [5,21,22,23]. Социально-экономические факторы, которые были связаны с ранней менопаузой у европейских женщин [24,25], были незначительными среди населения Северной Индии [26]. Эта неоднородность влияния биологических и социальных факторов на возраст наступления менопаузы в зависимости от этнической принадлежности, культурного контекста требует проведения исследования в каждом регионе в отдельности, в том числе и в нашей популяции, которая характеризуется особенностями питания, экологии, деторождения, что поможет более четко отразить показатели частоты преждевременной или ранней менопаузы в мире [27]. Во всем мире возраст естественной менопаузы среди населения увеличивается [28]. Учитывая, что зарегистрированные факторы риска ранней менопаузы, такие как отсутствие родов, ожирение и раннее менархе, увеличиваются, это изменение могло оказать давление в сторону увеличения преждевременной или ранней менопаузы, а не уменьшения, что, по-видимому, противоречит наблюдаемой тенденции задержки наступления менопаузы [29]. Кроме того, экологические исследования показали, что воздействие эндокринных разрушителей постоянно увеличивается, что может истощить овариальный резерв и ускорить естественную менопаузу [30]. Однако неясно, параллельна ли общая тенденция задержки менопаузы сокращению

ранней менопаузы.

Преждевременная менопауза определяется как потеря функции яичников в возрасте до 40 лет, ранняя – 40-44, поздняя – старше 55 лет [31]. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) определяет преждевременной менопаузу как аменорею в течение не менее 4 месяцев и высокий постменопаузальный уровень ФСГ (>25 ЕД/л) по крайней мере в двух образцах с интервалом не менее 4 недель. Потеря функции яичников вызывает бесплодие и симптомы менопаузы, а также повышает риск различных заболеваний, таких как остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания [32]. Согласно литературным данным, преждевременная и ранняя менопауза поражает примерно 1% женщин [33,34]. С преждевременной и ранней менопаузой связаны различные этиологические факторы, включая токсины окружающей среды, генетические и хромосомные нарушения, а также ятрогенные и аутоиммунные причины [34]. Х-хромосомные дефекты, такие как синдром Тернера и премутация Fragile X, являются наиболее известными генетическими факторами, но все чаще сообщается о специфических аутосомных мутациях. Сообщалось о мутациях гена FSHR в финской популяции, включая мутацию-основатель. Многоплодная беременность у ребенка значительно увеличивает риск преждевременной менопаузы по сравнению с общей популяцией [35]. Раннее менархе (до 11 лет) и отсутствие деторождения также считаются факторами риска [36,37]. Курение является независимым фактором риска, как и низкий индекс массы тела (ИМТ) [38]. Причины ятрогенной преждевременной и ранней менопаузы включают хирургическое вмешательство, химиотерапию и лучевую терапию. Однако в большинстве случаев этиология остается неизвестной. Практически отсутствуют сведения о связи преждевременной или ранней менопаузы с более низким социально-экономическим статусом. Однако более низкий социально-экономический статус был связан с более низким возрастом наступления естественной менопаузы [39]. Клинические диагностические критерии преждевременной и ранней менопаузы включают аменорею/олигоменорею в течение более 4 месяцев и повышенный уровень фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови (>25 МЕ/л) дважды с интервалом не менее 4 недель [2,13]. Женщины с преждевременной и ранней менопаузой часто отягощены рядом вегетососудистых и психоэмоциональных проявлений, таких как приливы, ночная потливость, эмоциональная нестабильность и остеопороз, которые серьезно влияют на их самочувствие [20]. В настоящее время все большее число женщин, как правило, рожают первого ребенка в возрасте после 30 лет, в то время как более 48,5 миллионов пар во всем мире страдают от бесплодия в репродуктивном возрасте [8,12]. Преждевременная и ранняя менопауза могут быть вызваны химиотерапией, лучевой терапией, хирургическим вмешательством, токсинами, инфекцией и другими факторами окружающей среды. Однако предыдущие данные подтвердили сильный генетический вклад в патогенез идиопатической преждевременной и ранней менопаузы [32]. Наиболее значительным физиологическим изменением во время менопаузы является снижение эндогенного эстрогена и последующее прекращение функции яичников [1]. Эстроген оказывает кардиозащитное действие, и его снижение может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе [8,37]. Пациентки с преждевременной и ранней менопаузой могут испытывать первичную или вторичную аменорею, симптомы менопаузы (приливы, ночные поты, сухость влагалища, низкое либидо), снижение фертильности и дефицит половых стероидов. Его можно обнаружить в 10–28% случаев при первичной аменорее и в 4–18% при вторичной [38]. Более того, похоже, что пациенты имеют более высокий риск долгосрочных проблем со здоровьем, таких как сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, неврологические и психологические проблемы, снижающие качество и количество жизни [33]. Недавние рекомендации Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) рекомендуют женщинам моложе 40 лет с олиго/аменореей в течение как минимум 4 месяцев и повышенным уровнем ФСГ > 25 МЕ/л в двух случаях с интервалом > 4 недель. с преждевременной менопаузой [40-42]. Пока радикального лечения не проводилось.

Основным применяемым лечением является заместительная гормональная терапия (ЗГТ), целью которой является облегчение симптомов менопаузы и минимизация долгосрочных рисков для здоровья. Вспомогательные методы лечения включают андрогены и протоколы лечения бесплодия [40,41]. В этиологии и в клинике преждевременной и ранней менопаузы играет важную роль антимюллеровский гормон (АМГ), который вырабатывается растущими фолликулами яичников и известен как лучший биологический показатель резерва и овуляторного потенциала яичников [41]. Одновременно с уменьшением числа фолликулов в результате старения выработка данного гликопротеинового гормона начинает постепенно снижаться с 20-летнего возраста и уровень его становится неопределяемым незадолго до наступления менопаузы [44]. Несмотря на прогрессивное снижение овариального резерва и, как следствие, уровни циркулирующего АМГ с возрастом у женщин, концентрации АМГ у женщин различаются в одном и том же хронологическом возрасте, и темпы его снижения с течением времени весьма неоднородны [44], предполагая индивидуальные различия в процессе репродуктивного старения. Скорость снижения АМГ представляет собой скорость постепенного истощения фолликулярного резерва яичников с течением времени; динамичное его определение можно использовать для прогнозирования времени наступления менопаузы, чем однократное измерение [42]. Предполагается, что помимо репродуктивной функции концентрация АМГ влияет на некоторые показатели здоровья у женщин в пременопаузе, включая нарушения липидного обмена, кардиометаболический риск и сердечно-сосудистые заболевания и риск рака молочной железы [32,42]. Независимо от менопаузального статуса и метаболических факторов риска более высокая скорость снижения АМГ также считается фактором риска развития ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Основные причины этих межиндивидуальных вариаций годовой скорости снижения АМГ в основном неизвестны. Возраст и генетика являются основными известными факторами, влияющими на возрастную потерю фолликулов яичников, хотя факторы окружающей среды и образа жизни могут изменить этот процесс. Хотя существуют многообещающие данные о влиянии курения и питания на возраст менопаузы и скорость снижения АМГ [45,46], определенные экологические детерминанты старения яичников и лежащие в их основе механизмы неизвестны. Исследование показало, что метаболические особенности женщин с быстрым старением яичников, оцениваемые по ежегодной скорости снижения АМГ, значительно отличались от таковых у женщин с медленным старением яичников в когортном исследовании с длительным наблюдением. На основании проведенных гормональных обследовании при наличии изменений можно будет разработать рекомендации для устранения и коррекция этих нарушений, в зависимости от ранней и преждевременной менопаузы.

Полученные данные помогут проводить рациональную и эффективную терапию способствующую повышению качества жизни молодых женщин.

Литература

1. McKinlay C.M. Normal transition to menopause: an overview. Maturitas 2017; 23 (2): 137-145.

2. Reynolds R.F., Obermeyer K.M. The age of natural menopause in Spain and the USA: results of the DAMES project. Am J Hum Biol 2015;17(3):331–340.

3. Lyubarsky J.L., Meyer P., Sowers M.F., Gould E.B., Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the transition to menopause. Hum Reprod 2018; 18 (1): 199-206.

4. Haller-Kikkatalo K., Ubo R., Kurg A., Salumets A. Prevalence and phenotypic characteristics of spontaneous premature ovarian insufficiency: a study based on the general population register. Hum Reprod 2015;30(5):1229–1238.

5. Mishra G.D., Pandeya N., Dobson A.J., Chan H.F., Anderson D., Kuh D. et al. Early menarche, absence of labor and the risk of premature and early natural menopause. Hum Reprod 2017;32(3):679–686.

6. Wu S, Cai X, Kallianpur A, Li X, Yang G, Gao J, etc. The effect of premature ovarian insufficiency on mortality and morbidity of

Chinese women. PLoS One 2019; 9(3):e89597

7. Podfigurna-Stopa A., Chizhik A., Grimovich M., Smolarchik R., Katulsky K., Tchaikovsky K. et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term consequences. J Endocrinol Invest 2016;39(9):983–990.

8. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R. et al. The relationship of the age of the onset of menopause and the time elapsed since the beginning of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular signs and mortality from all causes: a systematic review and meta-analysis. // JAMA Cardiol 2016;1(7):767–776.

9. Kim YE, Park H, Jo MW, Oh IH, Go DS, Jung J et al. Trends and patterns of disease and injury burden in Korea using disability-adjusted life years. J Korean Med Sci 2019;34 Suppl 1:e75.

10. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health effects of premature or early menopause and treatment considerations. Climacteric 2015; 18 (4): 483–491.

11. Girard R., Metro E., Thomas J., Pugey M., Ku S., Dreher J. K. Hormone therapy at the beginning of postmenopause increases prefrontal activity associated with cognitive control. // Scientific Representative 2017; 7 (1): 44917.

12. Tibiletti M.G., Testa G., Vegeta V., Alagna F., Taborelli M., Dalpra L., etc. Idiopathic forms of premature menopause and early menopause have the same genetic pattern. // Hum Reprod 2019;14(11):2731–2734.

13. Hoyos LR, Thakur M. Fragile X premutation in women: Recognition of health problems beyond primary ovarian insufficiency. J Assist Reprod Genet 2017;34(3):315–323.

14. Beck-Pecos P., Bersani L. Premature ovarian insufficiency. // Orphanet J Rare Dis 2016; 1 (1): 9.

15. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. Genes involved in premature ovarian insufficiency in humans. // J Mol Endocrinol 2018;45(5):257–279.

16. Hewlett M., Mahalingaya S. Updating of primary ovarian insufficiency. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2015;22(6):483–489.

17. Zakazhi A., Messi-Taylor N., Bodnar E.B. The relationship between some indicators of reproductive history, body obesity and menopausal transition in Hungarian women. // J Physiol Anthropol 2015;34(1):35.

18. Hardy R., Kuh D. Reproductive characteristics and age of the onset of perimenopause in the British national cohort. // Am J Epidemiol 2019;149(7):612–620.

19. Golden EB. The age at which the natural menopause occurs. // Obstet Gynecol Clin North Am 2020;38(3):425–440.

20. Forman M.R., Mangini L.D., Tellus-Jean R., Hayward M.D. The vital origin of the menarche and menopause ages. // Adolesc Health Med 2018; 4:1-21.

21. Chang SH, Kim CS, Lee KS, Kim H, Yim SV, Lim YJ et al, Premenopausal factors affecting premature ovarian insufficiency and early menopause. // Maturitas 2017; 58 (1): 19–30.

22. Yasui T., Hayashi K., Mizunuma H., Kubota T., Aso T., Matsumura Yu. et al. Factors associated with premature ovarian insufficiency, early menopause and earlier onset of menopause in Japanese women. // Maturitas 2019;72(3):249–255.

23. Hardy R., Kuh D. Social and environmental conditions throughout life and at the age of menopause in a British cohort study. // BJOG 2015; 112 (3): 346-354.

24. Luoto R., Caprio J., Uutela A. Age of natural menopause and socio-demographic status in Finland.Am J Epidemiol 2017;139(1):64–76.

25. Lawlor D.A., Ebrahim S., Smith G.D. The relationship of socio-economic status throughout life and the age of menopause: A British study of women's heart and health. // BJOG 2018; 110 (12): 1078–1087.

26. Kriplani A., Banerjee K. Review of the age of menopause in northern India. // Maturitas 2015; 52 (3-4): 199–204.

27. Kaczmarek M. The timing of natural menopause in Poland and related factors. // Maturitas 2017; 57 (2): 139–153.

28. Nichols H.B., Trendam-Dietz A., Hampton J.M., Titus-Ernstoff L., Egan K.M., Willett V.K. et al. From menarche to menopause: Trends among U.S. women born from 1912 to 1969. // Am J Epidemiol 2016;164(10):1003–1011.

29. Pakarinen M., Raitanen J., Kaaya R., Luoto R. The centuries-old trend of menopausal age in Finland in 2017-2018 and correlation

with socio-economic, reproductive and lifestyle factors. // Maturitas 2010;66(4):417–422.

30. Wang D., Wang M., Cheng N., Zheng T., Hu S., Li H., et al. Exposure to sulfur dioxide and other factors affecting the age of onset of natural menopause in the Jinchuan cohort. // Climacteric 2015; 18 (5):722-732.

31. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. // JAMA. 2006;295(17):2057–2071.

32. Webber L , Davies M , Anderson R, Bartlett J ., Braat D. et al. European Society for Human Reproduction and Embryology ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // Hum Reprod. 2016;31(5):926-937. doi: 10.1093/humrep/dew027. Epub 2016 Mar 22.

33. Haller-Kikkatalo K., Uibo R., Kurg A., Salumets A. The prevalence and phenotypic characteristics of spontaneous premature ovarian failure: A general population registry-based study // Human Reproduction 2015 30(5) P.1229–1238. DOI:10.1093/humrep/dev021

34. Gruber N, Kugler S, de Vries L, et al. Primary ovarian insufficiency nationwide incidence rate and etiology among Israeli adolescents. // J Adolesc Health. 2020; 66(5): 603–609, doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.11.315,

35. Qin Y, Guo T, Li G, Tang TS, Zhao S, et al. CSB-PGBD3 Mutations Cause Premature Ovarian Failure.// PLoS Genet. 2015 Jul 28;11(7):e1005419. doi: 10.1371/journal.pgen.1005419. eCollection 2015 Jul.

36. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. // Int J Epidemiol. 2014 Oct;43(5):1542-62. doi: 10.1093/ije/dyu094. Epub 2014 Apr 26.

37. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. // Climacteric. 2016;19(1):27-36. doi: 10.3109/13697137.2015.1094784

38. Tao X, Jiang A, Yin L, Li Y, Tao F, Hu H. Body mass index and age at natural menopause: a meta-analysis. //Menopause. 2015 Apr;22(4):469-74. doi: 10.1097/GME.0000000000000324.

39. Costanian C, McCague H, Tamim H. Age at natural menopause and its associated factors in Canada: cross-sectional analyses from the Canadian Longitudinal Study on Aging. //Menopause. 2018 Mar;25(3):265-272. doi: 10.1097/GME.0000000000000990.

40. Mishra GD, Chung HF, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, et al. EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. // Maturitas. 2019 May;123:82-88. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.03.008. Epub 2019 Mar 13.PMID: 31027683

41. Anastasi JN. Premature ovarian failure: an update. // Fertil Steril. 2018; 70:

42. The ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. // Hum Reprod. 2016;31:926–937. doi:10.1093/humrep/dew027

43. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. // J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3489–3510.

44. Ben-Nagi J, Panay N. Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? // Climacteric. 2019;17:342–346.

45. Moslehi, N., Mirmiran, P., Tehrani, F. R., & Azizi, F. Current evidence on associations of nutritional factors with ovarian reserve and timing of menopause: A systematic review. // Advances in Nutrition, 20178(4), 597–612.

46. Jamil, Z., Fatima, S. S., Ahmed, K., & Malik, R. Anti-mullerian hormone: Above and beyond conventional ovarian reserve markers. // Disease Markers, 2016, 5246217.